



520.43241X00

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Applicants: MIYAUCHI et al

Serial No.: 10/695,939

Filed: October 20, 2003

For: Functioning Substrate With A Group Of Columnar
Micro Pillars And Its Manufacturing Method

Group:

Examiner:

LETTER

Mail Stop: Application
Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450

February 4, 2004

Sir:

Under the provisions of 35 USC 119, applicant hereby claims the right of priority based on Japanese Patent Application No. 2002-315214, filed October 30, 2002 and Japanese Patent Application No. 2002-315217, fled October 20, 2002.

Respectfully submitted,

ANTONELLI, TERRY, STOUT & KRAUS, LLP



Alan E. Schiavelli
Registration No. 32,087

AES/jla
(703) 312-6600
Attachments

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

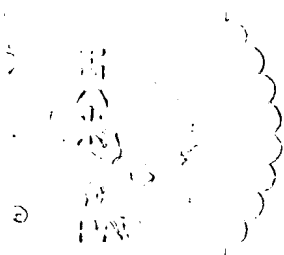
別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日 2 0 0 2 年 1 0 月 3 0 日
Date of Application:

出 願 番 号 特 願 2 0 0 2 - 3 1 5 2 1 7
Application Number:
[ST. 10/C] : [J P 2 0 0 2 - 3 1 5 2 1 7]

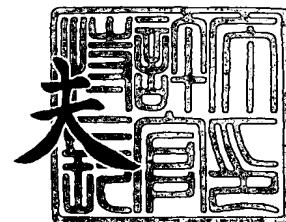
出 願 人 株式会社日立製作所
Applicant(s):



2 0 0 3 年 1 1 月 1 4 日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今 井 康



出証番号 出証特 2 0 0 3 - 3 0 9 4 2 6 8

【書類名】 特許願

【整理番号】 1102019301

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 B82B 1/00

【発明の名称】 分析用微小突起物とマイクロチップ

【請求項の数】 17

【発明者】

 【住所又は居所】 茨城県日立市大みか町七丁目 1 番 1 号
 株式会社 日立製作所 日立研究所内

 【氏名】 宮内 昭浩

【発明者】

 【住所又は居所】 茨城県日立市大みか町七丁目 1 番 1 号
 株式会社 日立製作所 日立研究所内

 【氏名】 桑原 孝介

【特許出願人】

 【識別番号】 501387839

 【氏名又は名称】 株式会社 日立ハイテクノロジーズ

【代理人】

 【識別番号】 100075096

 【弁理士】

 【氏名又は名称】 作田 康夫

 【電話番号】 03-3212-1111

【提出物件の目録】

 【物件名】 明細書 1

 【物件名】 図面 1

 【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 分析用微小突起物とマイクロチップ

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

有機材料製の薄膜と該薄膜上に形成された有機材料製の突起物からなる構造体において、該突起物が柱状であり、該突起物の直径あるいは一辺が10ナノメートルから100マイクロメートル、高さが0.5 マイクロメートルから500マイクロメートルであることを特徴とする分析用微小突起物。

【請求項 2】

請求項 1 において、該突起物の高さとの直径あるいは一辺の比が1より大きいことを特徴とする分析用微小突起物。

【請求項 3】

請求項 1 において、該突起物の先端部が該突起物の底面部より小さく末広がり状であることを特徴とする分析用微小突起物。

【請求項 4】

請求項 1 において、該突起物と該突起物が接続している下地の材料が該突起物と同じであることを特徴とする分析用微小突起物。

【請求項 5】

請求項 1 において、該突起物と該突起物が接続している基板が一体となっていることを特徴とする分析用微小突起物。

【請求項 6】

請求項 1 において、有機材料が少なくとも熱可塑性であるか、光硬化性であることを特徴とする分析用微小突起物。

【請求項 7】

請求項 1 において、突起物の主成分が少なくともシクロオレフィンポリマー、ポリメチルメタアクリレート、ポリスチレン、ポリカーボネイト、ポリプロピレンであることを特徴とする分析用微小突起物。

【請求項 8】

検体の検出部に複数の突起物が存在するマイクロチップにおいて、該突起物の

材質が有機物で、該突起物の直径が10ナノメートルから100マイクロメートル、高さが0.5マイクロメートルから500マイクロメートルであることを特徴とするマイクロチップ。

【請求項9】

請求項8において、該突起物の高さ、直径あるいは一辺の比が1より大きい有機物製の突起物であることを特徴とするマイクロチップ。

【請求項10】

請求項8において、該突起物の先端部が該突起物の底面部より小さく末広がり状であることを特徴とするマイクロチップ。

【請求項11】

請求項8において、該突起物と該突起物が接続している下地の材料が該突起物と同じであることを特徴とするマイクロチップ。

【請求項12】

請求項8において、該突起物と該突起物が接続している基板が一体となっていることを特徴とするマイクロチップ。

【請求項13】

請求項8において、突起物の主成分が少なくとも熱可塑性材料であるか、光硬化性であることを特徴とするマイクロチップ。

【請求項14】

請求項8において、突起物の主成分が少なくともシクロオレフィンポリマー、ポリメチルメタアクリレート、ポリスチレン、ポリカーボネイト、ポリプロピレンであることを特徴とするマイクロチップ。

【請求項15】

請求項8において、突起物の表面に高分子が修飾されていることを特徴とするマイクロチップ。

【請求項16】

請求項15において、高分子が少なくとも抗体、糖鎖、塩基を含むことを特徴とするマイクロチップ。

【請求項17】

検体を流すための流路内に複数の有機物製の突起物を有し、該突起物の先端部が流路を構成する上部基板と接触していることを特徴とするマイクロチップ。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明はパターン転写で形成した突起物の構造、特に突起物を用いた分析用のマイクロチップに関する。

【0002】

【従来の技術】

図3は石英製の微小突起物の製造方法の概略である。石英ガラス製の基板301にめっきでニッケル薄膜302を形成後、レジスト薄膜303をスピンコート法で塗布した(b)。次に、電子線直接描画法でレジスト薄膜303を露光し、第一の開口部304を形成した(c)。次に、レジスト薄膜303をマスクとしてドライエッチング法によってニッケル薄膜302に第二の開口部305を形成した(d)。次にレジスト薄膜303をオゾンアッシャーと有機溶剤による洗浄によって除去した(e)。次に、ニッケル薄膜302をマスクにドライエッチング法によってガラス基板301に第三の開口部306を形成し突起物の集合体を形成している(非特許文献1参照)。

【0003】

また、樹脂製の突起物の形成に関する先行技術としては以下のようなものがある。図4に示すようにシリコン基板401の表面に分子量2000、厚さ95nmのPMMA(polymethylmethacrylate)膜402を塗布する。次に、シリコン製のマスク403をスペーサ404を介してPMMA膜402の上に設置する。PMMA膜402とマスク403との距離は例えば0.3マイクロメートルである。次に、試料400を130℃、5分から80分間、加熱するとPMMA膜402に突起物405が形成される。最後にマスク403とスペーサ404を試料400から外す。突起物405の直径は数マイクロメートル、高さはスペーサ404で決まるが0.28マイクロメートルから0.43マイクロメートルの作製が記載されている(非特許文献2参照)。

【0004】

【非特許文献1】

http://www.fed.or.jp/salon/bio/bio04_horiike.pdf

【非特許文献2】

ジャーナル オブ バキューム サイエンス アンド テクノロジー B,
17巻, 6号, 3197ページから3202ページ, 1999年(Journal of
Vacuum Science and Technology B, 17 (6), 3197-3202 (1999))

【0005】

【発明が解決しようとする課題】

上記の従来技術のうち、石英製の突起物の形成では、ドライエッチング法によって突起物を形成している。よって、ナノ突起物の材質はエッチングガスと反応して揮発性のガスとして除去される必要があり、酸化シリコン (SiO_2), 窒化シリコン (Si_3N_4), シリコン (Si) などの無機材料に限定されてしまう問題があった。

【0006】

上記の従来技術のうち、PMMA製突起物の形成では、ドライエッチング法を用いないために有機材料 (PMMA) 製の突起物構造を形成可能である。しかし、PMMA膜の自己組織化が突起物形成の駆動力であるため突起物の位置、直径、高さを自由に制御することは困難であった。

【0007】

本発明の目的は、位置、底面積、高さを制御できる有機材料製の分析用微小突起物の提供、及びこの突起物を適用した高感度の分析用マイクロチップの提供である。

【0008】

【課題を解決するための手段】

有機材料製の分析用微小突起物の提供は、基板上に形成した有機材料薄膜に微細な凹凸を形成したモールドを押し当てた後、モールドを有機薄膜から剥離することで達成される。特にモールドの凹凸のアスペクト比によって突起物の高さの調整が可能となり、モールドに形成する凹部の位置と開口面積によって突起物の

位置と底面積を調整できる。

【0009】

本発明の分析用微小突起物は、有機材料製の薄膜と該薄膜上に形成された有機材料製の突起物からなる構造体であって、該突起物が柱状であり、該突起物の直径あるいは一辺が10ナノメートルから100マイクロメートル、高さが0.5マイクロメートルから500マイクロメートルであることを特徴とする。突起物の直径あるいは一辺は、生体高分子や細胞と同等のサイズである10ナノメートルから100マイクロメートルとすることが好ましい。また、突起物の高さは、マイクロチップの流路の高さに合わせて調整されている。また、上述の手法により、突起物のアスペクト比（高さとは直径あるいは一辺の比）を1以上とすることが可能である。アスペクト比としては、構造的な強度の点から100以下が好ましい。

【0010】

本発明のマイクロチップは、検体の検出部に複数の突起物が存在し、該突起物の材質が有機物で、該突起物の直径が10ナノメートルから100マイクロメートル、高さが0.5マイクロメートルから500マイクロメートルであることを特徴とする。マイクロチップの検出部に多数の突起物を設けて反応表面積を増加させることで、生体分子（特に生体高分子）や細胞との相互作用により、高感度の分析用マイクロチップとすることができる。

【0011】

【発明の実施の形態】

【実施例1】

以下、本発明の一実施例を説明する。図1は本実施例で作製した突起物集合体100の走査型電子顕微鏡写真である。突起物集合体100は複数の突起物101から成る。突起物101の材質はPMMAで分子量は2000から60万である。

【0012】

図2は突起物集合体100を拡大した走査型電子顕微鏡写真である。突起物101の高さは3マイクロメートル、一辺の長さは根元で300ナノメートルで

ある。突起物 101 は上部約 1 マイクロメートルの部分は平滑な表面状態であり、根元から約 2 マイクロメートルの部分の表面は縞模様である。

【0013】

また、突起物 101 は底面の一辺が 300 ナノメートルで高さが 3 マイクロメートルなので高さで一辺の比は 10 となり、1 より大きいことが分かる。

【0014】

また、突起物 101 は先端部が底面部より小さくなっており、末広がり状であることが分かる。

【0015】

また、後述するが、突起物 101 は下地膜 102 と同じ PMMA でできている。

【0016】

また、突起物 101 は下地膜 102 に接続されており、一体化していることが分かる。

【0017】

本実施例の突起物では、突起物の高さや直径あるいは一辺の比が 1 より大きいので、深さ数マイクロメートル以上のマイクロ流路内に突起物を設けられる効果がある。また、突起物の先端部が突起物の底面部より小さく末広がり状であるため、突起物が基板から取れにくい効果を得られる。また、突起物が下地の材料と同じであるため突起物が下地から取れにくい効果を得られる。また、突起物が基板と一体化しているため基板から取れにくい効果を得られる。

【0018】

なお、本実施例では、突起物 101 と下地膜 102 の材料は PMMA であるが、少なくとも主成分をシクロオレフィンポリマー、ポリスチレン、ポリカーボネイト、ポリプロピレンのいずれかにすることで同様の突起物を得ることができた。

【0019】

上述の突起物 101 は以下に述べる方法で作製した。図 5 は突起物 101 の製造工程である。基板 801 には結晶方位 (100)、直径 150 ミリメートルの

シリコンウエハを用いた。基板 801 の表面にスピンコート法で分子量 2500 の PMMA (polymethylmethacrylate) 製の薄膜 802 を塗布した。薄膜 802 の厚さは 1.5 ミクロンメートルである。次に、表面に凹凸を形成したモールド 803 を薄膜 802 にプレスした。モールド 803 は基板 801 と同じ結晶方位 (100)、直径 150 ミリメートルのシリコンウエハである。モールド 803 を垂直に引き上げ突起物 101 を形成した。図 5 に示すように突起物 101 のアスペクト比はモールド 803 の凹凸のアスペクト比の約 4 倍である。すなわち、アスペクト比の大きい凹凸をモールド 803 に形成することは一般に困難であるが本実施例の手法を用いれば高いアスペクト比の突起物 101 を形成できる効果を得られる。

【0020】

なお、本実施例では、結晶方位 (100)、直径 150 ミリメートルのシリコンウエハを基板 801 に用いたが、基板 801 はシリコンウエハに限らず例えばガラスなどの無機物、ポリカーボネイトなどの有機物、あるいはこれらの積層構造体でもよい。

【0021】

また、本実施例では、基板 801 の表面に PMMA 製の薄膜 802 を形成したが、薄膜 802 は PMMA 製に限らず例えばシクロオレフィンポリマー、ポリスチレン、ポリカーボネイト、ポリプロピレンなどの有機物を主成分としてもよく、またシリカなどの無機物を主成分としてもよい。

【0022】

また、本実施例では、モールド 803 に結晶方位 (100)、直径 150 ミリメートルのシリコンウエハを用いたが、特に結晶方位が (100) であつたり、材質が単結晶シリコンである必要はなく、ニッケルなどの金属薄膜や PDMS などの有機物でもよい。

【0023】

また、モールド 803 の凹部の深さや薄膜 802 の厚さや粘度を調整することで突起物 101 の直径や高さを制御できる。

【0024】

また、モールド 803 の凹部の開口面積を大きくすることで突起物 101 の底部の大きさを制御できる。

【0025】

さらに、モールド 803 の凹部の位置を制御することで突起物 101 を形成する位置を制御できる。

【0026】

また、突起物 101 の材料を熱可塑性にすることで、突起物 101 の形成時の温度を調整することで突起物 101 の形状を容易に制御できる効果を得られることは明らかである。

【0027】

また、突起物 101 の材料を光硬化性にするすることで、突起物 101 の形成時に光を入射させることで突起物 101 の形状を容易に制御できる効果を得られることは明らかである。

【0028】

【実施例 2】

以下、本発明の他の一実施例を説明する。本実施例では実施例 1 で示した突起物 101 をバイオチップ 900 へ適用した。図 6 はバイオチップ 900 の概略図である。ガラス製の基板 901 には深さ 3 マイクロメートル、幅 20 マイクロメートルの流路 902 が形成されており、DNA（デオキシリボ核酸）、血液、蛋白質などが含まれる検体を導入孔 903 から導入し、流路 902 を流した後、排出孔 904 へ流す構造になっている。流路 902 には分子フィルター 905 が設置されている。分子フィルター 905 には直径 250 ナノメートルから 300 ナノメートル、高さ 3 マイクロメートルの突起物集合体 100 が形成されている。図 7 は分子フィルター 905 が形成されている近傍の断面鳥瞰図である。基板 901 には流路 902 が形成されており、流路 902 の一部には突起物集合体 100 が形成されている。基板 901 は上部基板 1001 によって蓋をされ、検体は流路 902 の内部を移動することになる。例えば DNA の鎖長解析の場合、DNA を含む検体が流路 902 を電気泳動する際に DNA の鎖長に応じて分子フィルター 905 によって DNA が高分解に分離される。分子フィルター 905 を

通過した検体は基板 901 の表面に実装された半導体レーザー 906 からのレーザー光が照射される。DNA が通過する際に光検出器 907 への入射光は約 4 % 低下するため光検出器 907 からの出力信号によって検体中の DNA の鎖長を解析することができる。光検出器 907 で検出された信号は信号配線 908 を介して信号処理チップ 909 に入力される。信号処理チップ 909 には信号配線 910 が結線されており、信号配線 910 は出力パッド 911 に結線され、外部からの端子に接続される。なお、電源は基板 901 の表面に設置された電源パッド 912 から各部品へ供給した。

【0029】

図 8 に分子フィルター 905 の断面図を示す。本実施例の分子フィルター 905 は、凹部を有する基板 901 と、基板 901 の凹部に形成された複数の突起物と、基板の凹部を覆うように形成された上部基板 1001 から構成されている。ここで、突起物の先端部は上部基板と接触するように形成されている。突起物集合体 100 の主な成分は有機物であるため、変形することが可能であり、よって上部基板 1001 を流路 902 にかぶせる際に突起物集合体 100 が破損することはない。従って、上部基板 1001 と突起物集合体 100 を密着させることが可能となる。このような構成とすることにより、検体が突起物 101 と上部基板 1001 との隙間から漏れることがなく、高感度な分析が可能となる。実際に DNA の鎖長解析を実施した結果、ガラス製の突起物集合体 100 では塩基対の分解能が半値幅で 10 塩基対であったのに対し、有機物製の突起物集合体 100 では塩基対の分解能が半値幅で 3 塩基対に改善できることが分かった。本実施例の分子フィルターでは、突起物と上部基板が直接接触する構造としたが、例えば、上部基板に突起物と同じ材料の膜を形成し、突起物とこの膜が接触する構造とすれば密着性の向上を図ることができる。

【0030】

なお、本実施例では流路 902 は一本であったが、異なる大きさの突起物を設置した複数の流路 902 を配置することで同時に異なる分析を行うことも可能である。

【0031】

また、本実施例では検体としてDNAを調べたが、突起物集合体100の表面に糖鎖、蛋白質、抗原と反応する分子を予め修飾することで特定の糖鎖、蛋白質、抗原を分析してもよい。このように、突起物の表面に抗体を修飾させることで、免疫分析の感度を向上させることができる。

【0032】

【発明の効果】

本発明では、直径がナノスケールの有機材料製の分析用突起物を簡便に形成できる効果を得られる。また、モールド表面の凹凸や有機材料薄膜の粘度を制御することで有機材料製突起物の位置、直径、高さを制御できる効果も得られる。高感度の分析用マイクロチップを提供することができる。

【図面の簡単な説明】

【図1】

実施例を説明するための突起物集合体の走査型電子顕微鏡写真。

【図2】

突起物集合体を拡大した走査型電子顕微鏡写真。

【図3】

従来技術による石英製の微小突起物の形成工程。

【図4】

従来技術による樹脂製の突起物の形成工程。

【図5】

突起物の製造工程。

【図6】

バイオチップの概略図。

【図7】

分子フィルターが形成されている近傍の断面鳥瞰図。

【図8】

分子フィルターの断面図。

【符号の説明】

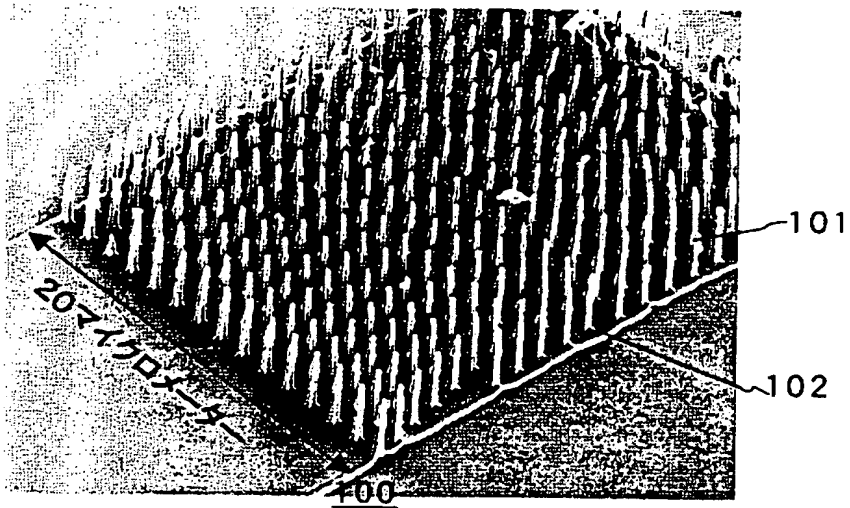
100…突起物集合体、101、405…突起物、102…下地膜、301、

801, 901…基板、302…ニッケル薄膜、303…レジスト薄膜、304…第一の開口部、305…第二の開口部、306…第三の開口部、401…シリコン基板、402…PMMA (polymethylmethacrylate) 膜、403…マスク、404…スペーサ、802…薄膜、803…モールド、900…バイオチップ、902…流路、903…導入孔、904…排出孔、905…分子フィルター、906…半導体レーザー、907…光検出器、908, 910…信号配線、909…信号処理チップ、911…出力パッド、912…電源パッド、1001…上部基板。

【書類名】 図面

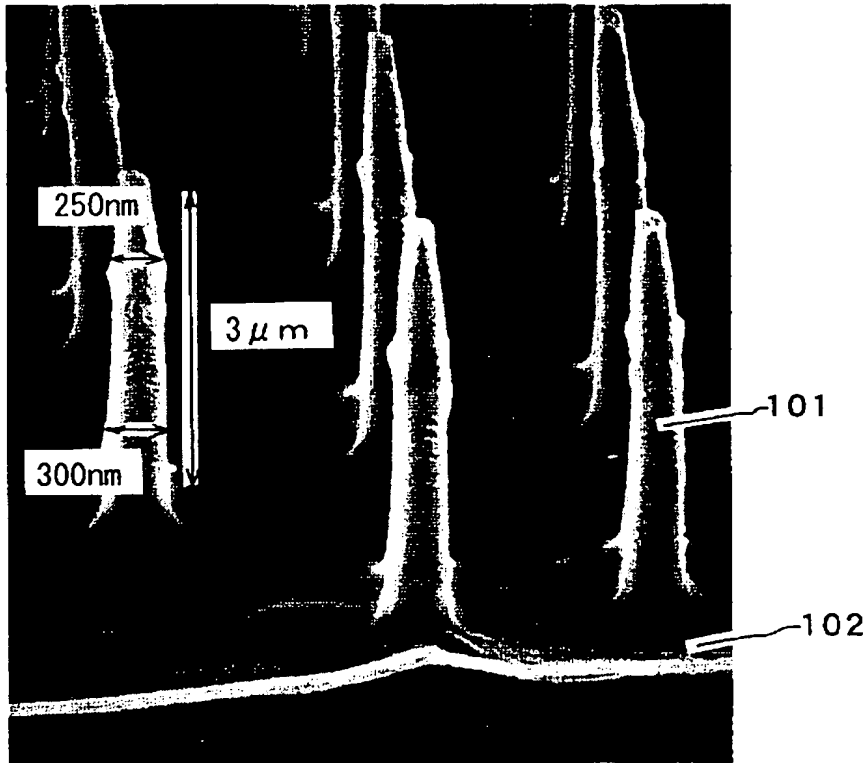
【図 1】

図 1

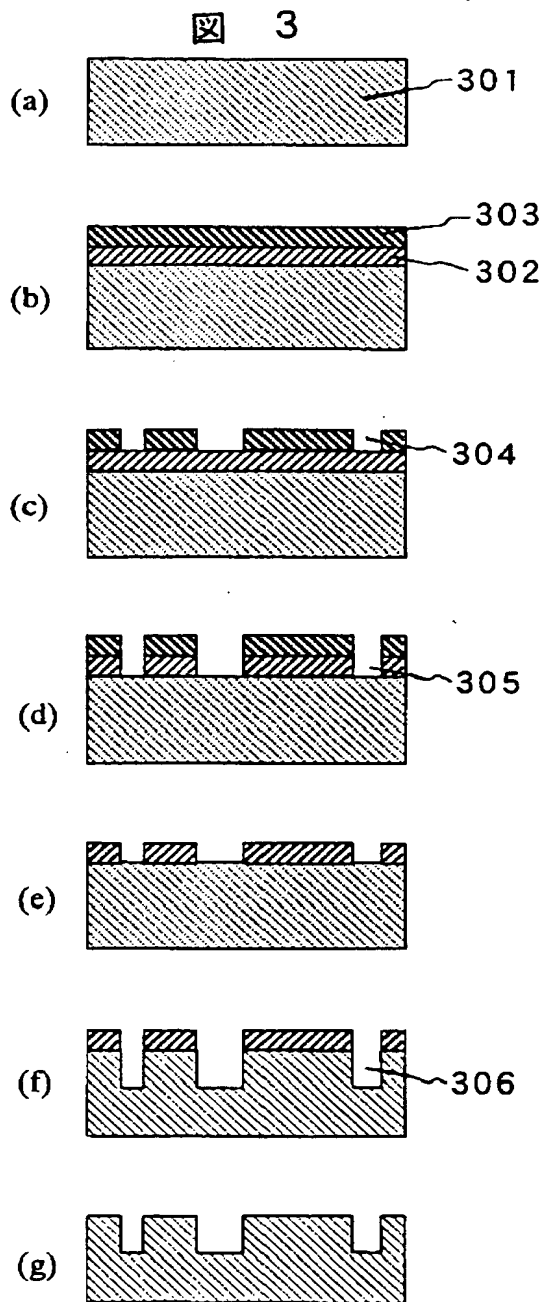


【図 2】

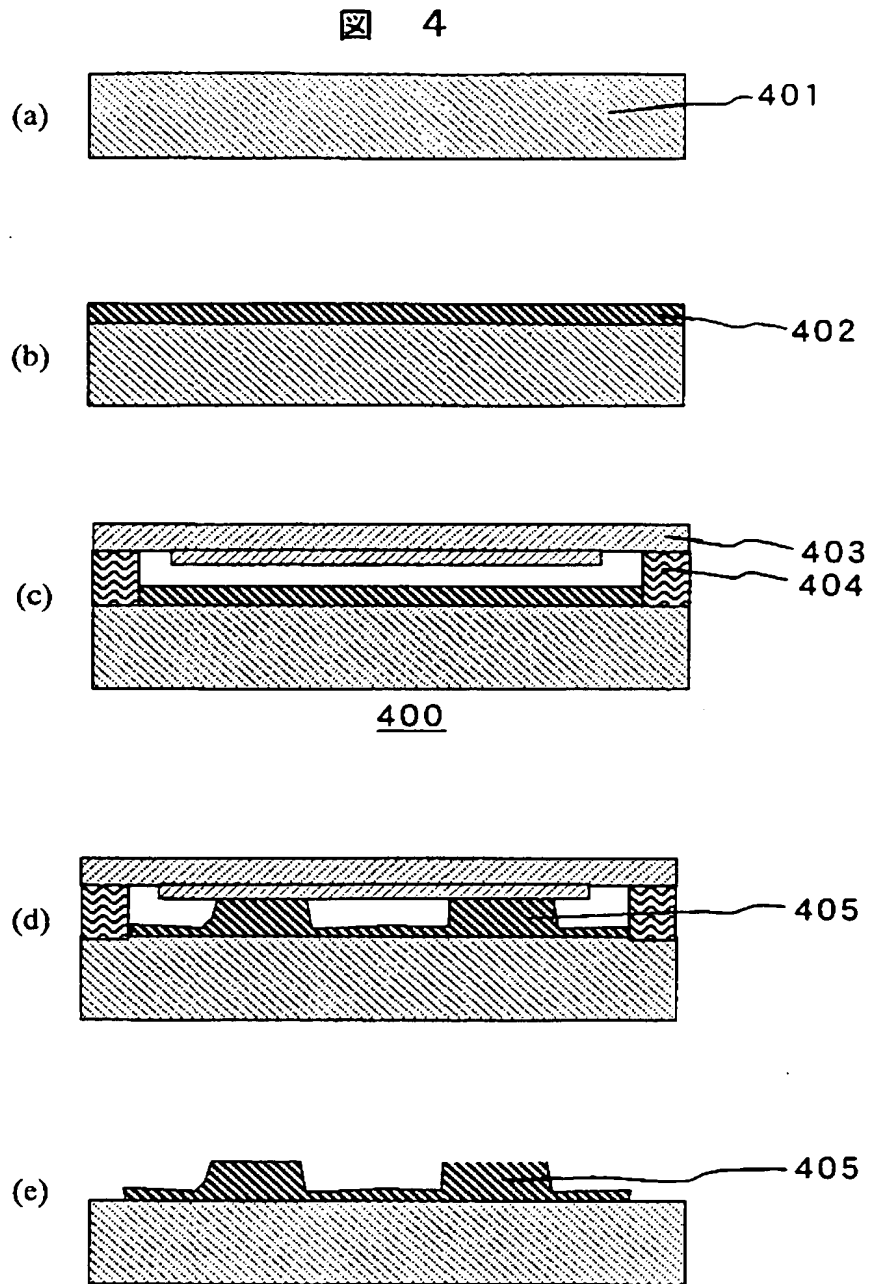
図 2



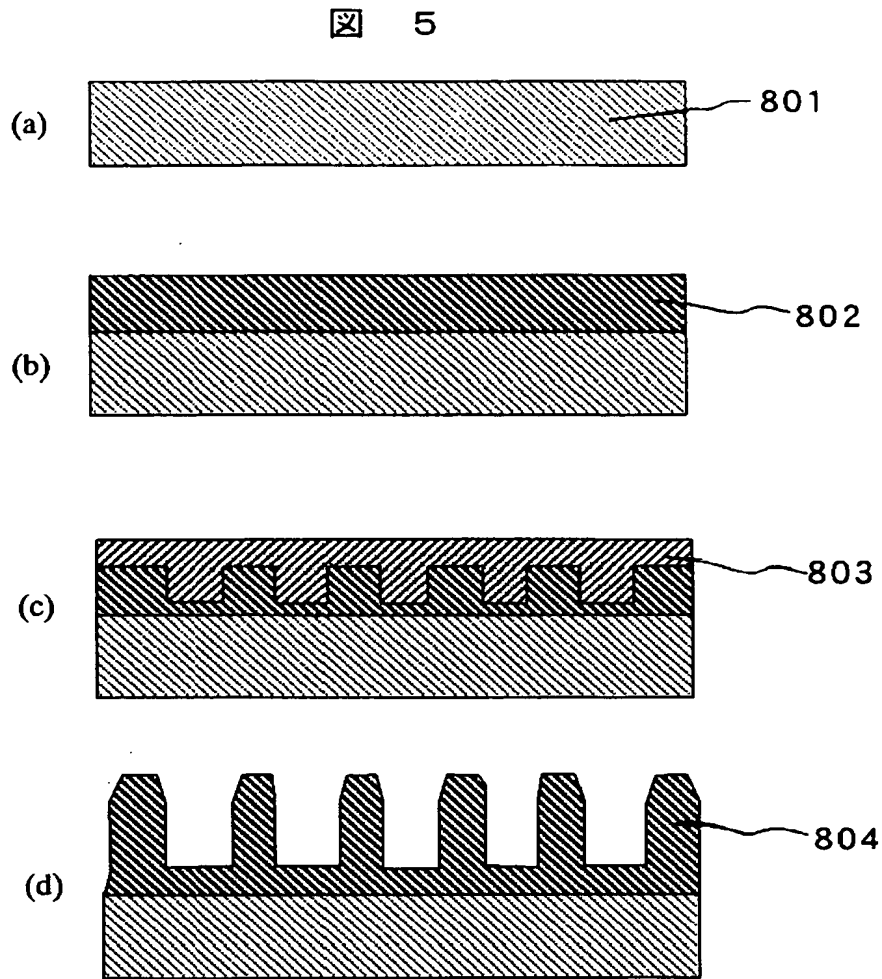
【図 3】



【図 4】

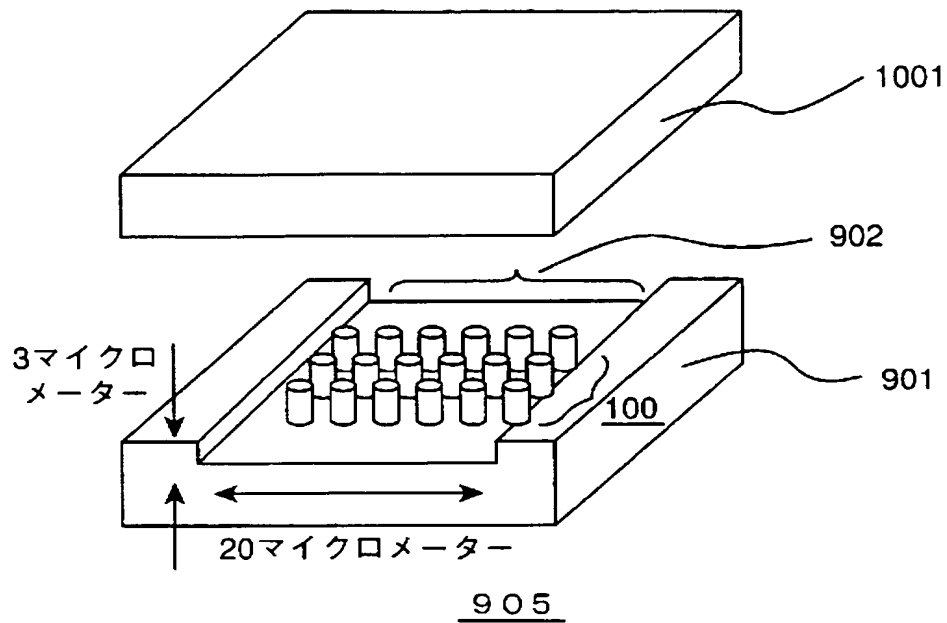


【図 5】



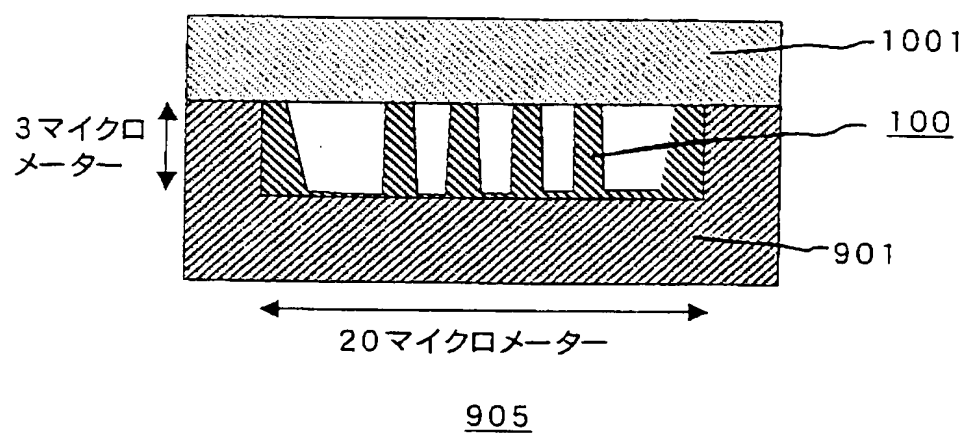
【図 7】

図 7



【図 8】

図 8



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】

微小突起物の材質は無機材料に限定されていた。また、微小突起物の位置、直径、高さを制御することは困難であった。

【解決手段】

基板上に形成した有機材料薄膜に微細な凹凸を形成したモールドを押し当てた後、モールドを有機薄膜から剥離することで達成される。特にモールドの凹凸のアスペクト比によって突起物の高さを調整が可能となる。

【効果】

基板上に形成した有機材料薄膜に微細な凹凸を形成したモールドを押し当てた後、モールドを有機薄膜から剥離することで直径がナノスケールの突起物を簡便に形成できる効果を得られる。また、モールド表面の凹凸や有機材料薄膜の粘度を制御することで有機材料製突起物の位置、直径、高さを制御できる効果も得られる。

【選択図】 図 1

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2 0 0 2 - 3 1 5 2 1 7
受付番号	5 0 2 0 1 6 3 6 9 3 0
書類名	特許願
担当官	大竹 仁美 4 1 2 8
作成日	平成 1 4 年 1 2 月 9 日

< 認定情報・付加情報 >

【提出日】 平成 14 年 10 月 30 日

次頁無

【書類名】 出願人名義変更届

【あて先】 特許庁長官 殿

【事件の表示】

【出願番号】 特願2002-315217

【承継人】

【識別番号】 000005108

【氏名又は名称】 株式会社 日立製作所

【代表者】 庄山 悦彦

【承継人代理人】

【識別番号】 100075096

【弁理士】

【氏名又は名称】 作田 康夫

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 013088

【納付金額】 4,200円

【提出物件の目録】

【包括委任状番号】 9902691

【物件名】 譲渡証書 1

【提出物件の特記事項】 手続補足書で提出する。

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2 0 0 2 - 3 1 5 2 1 7
受付番号	5 0 3 0 0 1 0 8 4 6 9
書類名	出願人名義変更届
担当官	大竹 仁美 4 1 2 8
作成日	平成 1 5 年 3 月 4 日

< 認定情報・付加情報 >

【提出日】	平成15年 1月24日
-------	-------------

次頁無

特願 2 0 0 2 - 3 1 5 2 1 7

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[5 0 1 3 8 7 8 3 9]

1. 変更年月日

2 0 0 1 年 1 0 月 3 日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都港区西新橋一丁目 2 4 番 1 4 号

氏 名

株式会社日立ハイテクノロジーズ

特願 2 0 0 2 - 3 1 5 2 1 7

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[0 0 0 0 0 5 1 0 8]

1. 変更年月日

1 9 9 0 年 8 月 3 1 日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都千代田区神田駿河台 4 丁目 6 番地

氏 名

株式会社日立製作所